



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 49 460 A 1

㉑ Aktenzeichen: 196 49 460.5
㉒ Anmeldetag: 26. 11. 96
㉓ Offenlegungstag: 28. 5. 98

㉕ Int. Cl. 6:
C 07 D 487/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/505
// (C07D 487/04,
239:00,231:00)C07D
239:00,221:00,307/38,
307/68

DE 196 49 460 A 1

㉑ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉑ Erfinder:
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Robyr,
Chantal, Dr., 45470 Mülheim, DE; Jaetsch, Thomas,
Dr., 50668 Köln, DE; Feurer, Achim, Dr., 51519
Odenwald, DE; Kast, Raimund, Dr., 42389 Wuppertal,
DE; Stasch, Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen,
DE; Perzborn, Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE;
Hütter, Joachim, Dr., 42349 Wuppertal, DE;
Dembowsky, Klaus, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉔ Neue substituierte Pyrazolderivate

㉕ Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte
Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arznei-
mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

DE 196 49 460 A 1

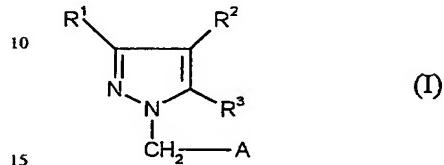
DE 196 49 460 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- 5 Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),



in welcher

10 R¹ für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann, und der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,

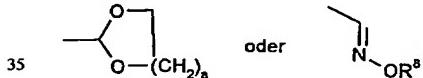
25 worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeutet,

worin

20 R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 und/oder durch einen Rest der Formel



35 substituiert sind,

worin

a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

40 R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylamino, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hy-

50 droxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁹R¹⁰ substituiert ist,

55 worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

60 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren,

65 Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfosäure, Ethansulfosäure, Toluolsulfosäure, Benzolsulfosäure, Naphthalindisulfosäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindun-

DE 196 49 460 A 1

gen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethyldiamin.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclicus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclicus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispieleweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, oder Tetrahydropyranyl.

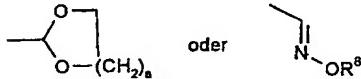
Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann, worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeutet,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sind,

worin

a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Amino, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, A für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁹R¹⁰ substituiert sind,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren isomere Formen und Salze.

Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Imidazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Oxazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch einen Rest der Formel

5

10

15

20

25

30

35

40

45

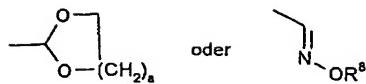
50

55

60

65

DE 196 49 460 A 1



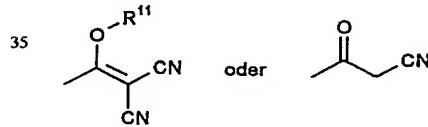
- substituiert sind,
worin
a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
R⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
10 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
15 A für Tetrahydropyran, Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkythio, Alkoxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
20 und deren isomere Formen und Salze.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R² und R³ aufgeführten Heterocyclen

25 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



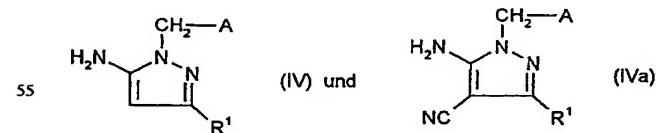
- in welcher
30 R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
und
D beispielsweise für einen Rest der Formel



- 40 steht,
in welcher
R¹¹ für C₁-C₄-Alkyl steht,
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

45 A-CH₂-NH-NH₂ (III)

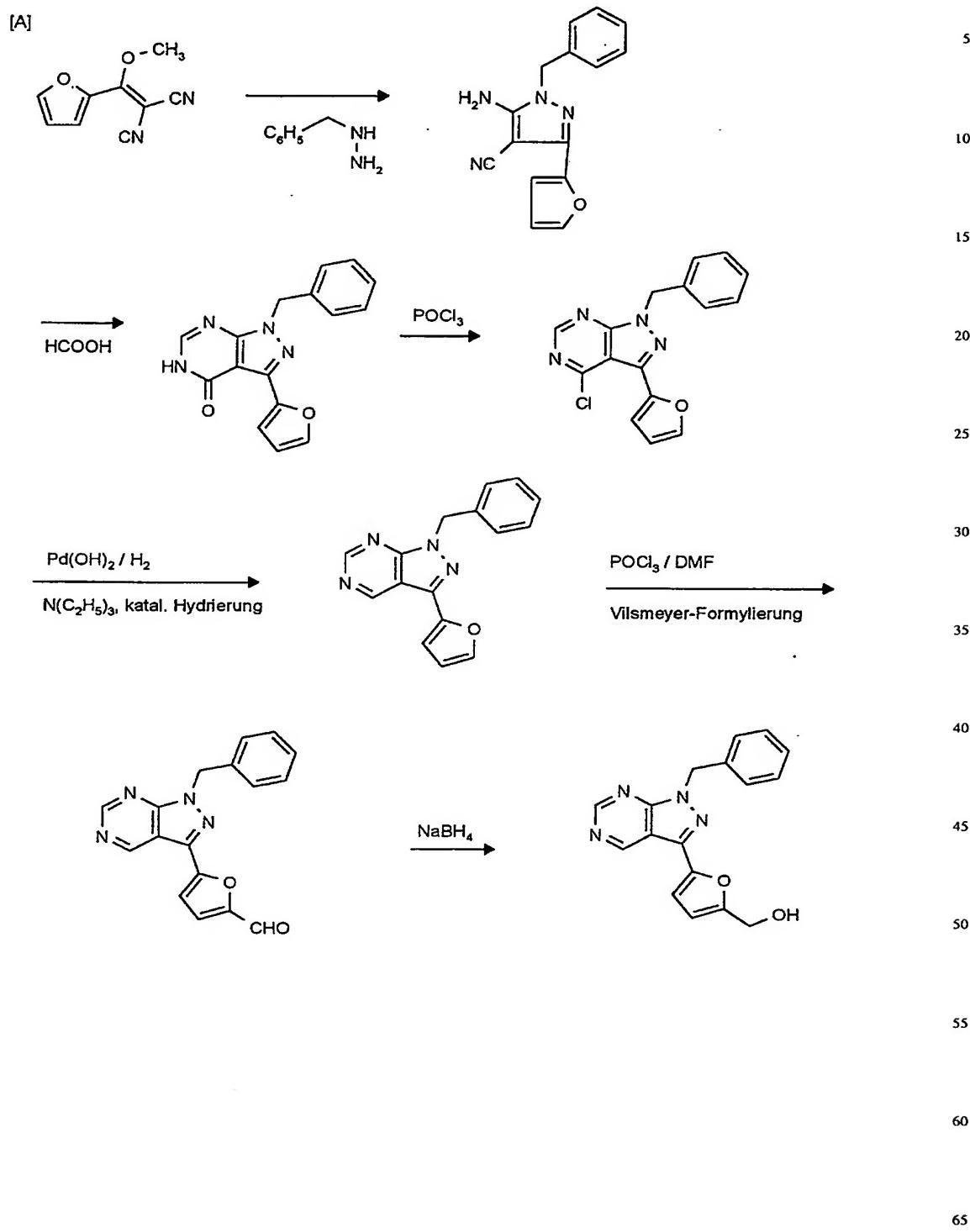
- in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV)
50 und (IVa)



- in welcher
60 A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend in Anwesenheit von Ameisensäure cyclisiert,
in einem weiteren Schritt nach üblichen Methoden chloriert und abschließend eine katalytische Hydrierung durchführt,
[B] oder im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit Malondialdehydderivaten, deren Salze und/oder
65 Tautomeren in Anwesenheit von Säuren cyclisiert,
und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise
durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.
Die unter R² und R³ aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Ver-

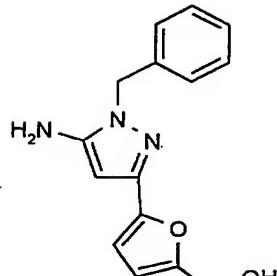
DE 196 49 460 A 1

bindungen der allgemeinen Formel (II) nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



[B]

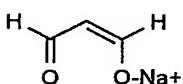
5

 $\xrightarrow{\text{H}_2\text{N-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5}$ 

15

20

25

 $\xrightarrow{\text{CF}_3\text{COOH}}$ 

Malondialdehydderivat bzw.
Salze der Tautomeren

30

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Di-oxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethen oder Trichlorethen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Säuren für die Cyclisierung eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehört bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfösäure, Ethansulfösäure, Benzolsulfösäure oder Toluolsulfösäure.

Die katalytische Hydrierung kann im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (IVa) sind teilweise bekannt und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trial-

DE 196 49 460 A 1

kylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbitmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) führen zu einer Gefäßrelaxation/Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminale Angioplastien (PTA), percutan transluminale Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweinearten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C / 5% CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert (~ 2 × 10⁵ Zellen / Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1 µM) 10 Minuten bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stopfänger zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20 °C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ × 2 H₂O: 1; MgSO₄ × 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10.

Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhetisiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden

DE 196 49 460 A 1

Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

- 5 Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wässriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreicheres Zitratplasma (PRP) (Jürgens / Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart, 1959).
- 10 Für diese Untersuchungen wurden 445 µl PRP und 5 µl der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode (Born, G.V.R., J. Physiol. (London), 168, 178–195, 1963) im Aggregometer bei 37°C bestimmt. Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 50 µl Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt, und die Veränderung der optischen Dichte erfaßt. Zur quantitativen Ausweitung wurde der maximale Aggregationsresponse ermittelt und daraus die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.
- 15 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfundungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfundungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.
- 20 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein.
- Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfundungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.
- 25 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzeldosis enthält den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

30

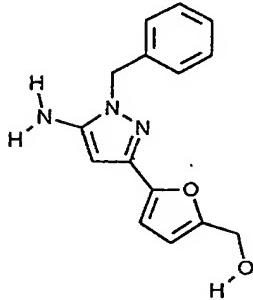
Ausgangsverbindungen

Beispiel I

35

5-Amino-1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazol

40



45

50

60

65

Zu einer Lösung von 79.5 g (408 mmol) Benzylhydrazin-dihydrochlorid in 1.3 l Ethanol gibt man unter Röhren 44.1 g (817 mmol) Natriummethanolat. Nach 15 min gibt man 67.4 g (408 mmol) 2-Cyanomethylcarbonyl-5-hydroxymethylfuran hinzu und röhrt 3 Stunden unter Rückfluß. Man gibt nach Abkühlen 1 l Wasser hinzu, verdampft den Ethanolanteil im Vakuum und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Nach Waschen mit Wasser und anschließend mit Ether wird über P₂O₅ getrocknet. Man erhält 91 g (83% d. Th.) Produkt mit einem Smp. von 163°C.

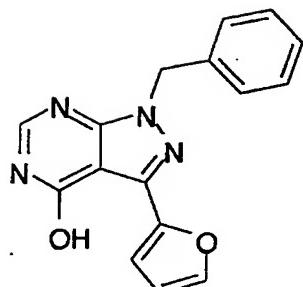
DE 196 49 460 A 1

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

1-Benzyl-3-(2-furyl)-4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin

5



10

15

20

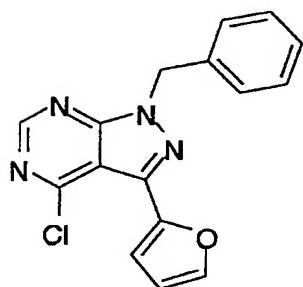
6.14 g (23.2 mmol) 5-Amino-1-benzyl-4-cyano-3-(2-furyl)-pyrazol ($R_f = 0.6$) werden in 100 ml Ameisensäure 3.75 h gekocht. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingedampft. Man versetzt mit Wasser und schüttelt mit Essigester aus. Der unlösliche Teil wird abgesaugt und ergibt 5.1 g der Zielverbindung (Smp. = 242°C, $R_f = 0.3$, SiO₂, Toluol-Essigester = 1 : 1). Durch Eindampfen der organischen Phase können weitere Mengen isoliert werden.

25

Beispiel 2

1-Benzyl-4-chlor-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

30



35

40

6.6 g 1-Benzyl-3-(2-furyl)-4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin werden 12 h lang in 100 ml POCl₃ gekocht. Man dampft im Vakuum ein, verröhrt mit wässriger K₂HPO₄-Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Einrotieren erhält man 7.47 g eines Feststoffs, der für die nächste Stufe direkt umgesetzt werden kann ($R_f = 0.8$, SiO₂, Toluol-Essigester = 1 : 1).

45

Beispiel 3

1-Benzyl-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

50



55

60

65

5.81 g 1-Benzyl-4-chlor-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin werden in 450 ml Dioxan gelöst und mit 4 g 20-proz. Pd(OH)₂ auf Kohle nach Zugabe von 2.61 ml Triethylamin 5h bei 3 bar Wasserstoffdruck in der Parr-Apparatur hydriert.

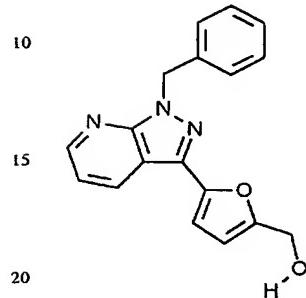
DE 196 49 460 A 1

Nach Filtration durch Kieselgur, Eindampfen und Chromatographieren erhält man 2.26 g gelbliche Kristalle (Smp. = 106°C, R_f = 0.2 Toluol-Essigester = 4 : 1).

Beispiel 4

5

1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



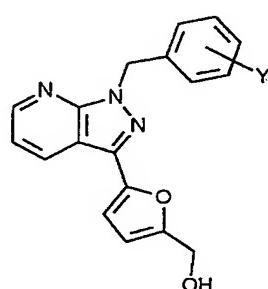
2.69 g (10 mmol) 5-Amino-1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazol und 1.4 g Malondialdehydhydratnatriumsalz werden in 100 ml Dioxan bei 100°C 30 min gerührt und während 5.5 Std. langsam mit 1.9 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man verdampft im Vakuum, nimmt in Essigester auf, schüttelt mit K₂HPO₄-Lösung aus, trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄ und rotiert im Vakuum ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel chromatographiert. Man erhält 200 mg (6,6% d. Th.) Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 104°C.

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der Tabelle 1 genannten Verbindungen hergestellt:

30

Tabelle 1

35



45

Bsp.-Nr.	Y	R _f
5	2-F	0,6 (SiO ₂ / Essigester)

50

55

60

65

DE 196 49 460 A 1

Beispiel 6

1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



5

10

15

20

30

35

40

45

50

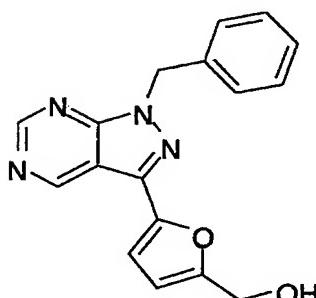
55

60

65

Beispiel 7

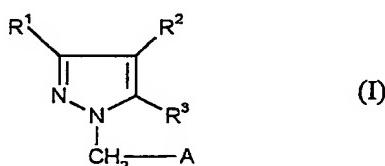
1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



0.6 g (1.97 mmol) 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ($R_f = 0.65$, SiO_2 , Essigester) werden in 20 ml 1-Propanol bei Raumtemperatur unter gutem Rühren mit 60 mg NaBH_4 versetzt. Nach 15 min gibt man 50 ml Wasser und 2.5 ml Eisessig hinzu. Nach teilweisem Einrotieren wird mit Essigester extrahiert, getrocknet und nach Toluol-Zusatz einrotiert. Nach Chromatographie auf SiO_2 erhält man 74.8 mg (12.4% d. Th.) Produkt (Smp. 165°C, $R_f = 0.43$, SiO_2 , Essigester).

Patentansprüche

1. Substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

DE 196 49 460 A 1

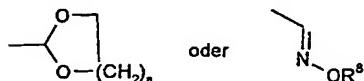
R¹ für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann, und der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,
worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeutet,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und/oder durch einen Rest der Formel

15



20

substituiert sind,

worin

a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylamino, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxyl, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁹R¹⁰ substituiert ist,
worin

40

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und deren isomere Formen und Salze.

45

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

in welcher

R¹ für Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,
worin

55

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeutet,
worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und/oder durch einen Rest der Formel

60

substituiert sind,

worin

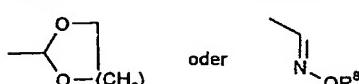
a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

65

substituiert sind,

worin

a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,



DE 196 49 460 A 1

R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, A für Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁹R¹⁰ substituiert sind,

5

10

15

worin b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren isomere Formen und Salze.

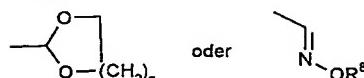
20

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ für Imidazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Oxazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch einen Rest der Formel

25

30



30

substituiert sind,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

35

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrazinyl-Pyrimidinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

40

A für Tetrahydropyran, Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und deren isomere Formen und Salze.

45

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der unter R² und R³ definierten Heterocyclen entweder

50

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

R¹-D (II)

55

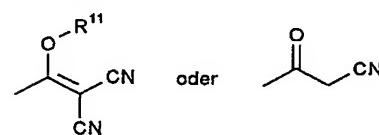
in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

und

D beispielsweise für einen Rest der Formel

60



65

steht,
in welcher

DE 196 49 460 A 1

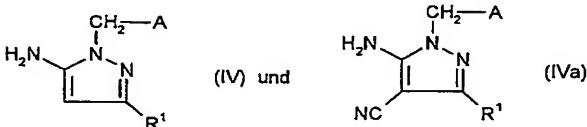
R¹¹ für C₁-C₄-Alkyl steht,
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

A-CH₂-NH-NH₂ (III)

5

in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formeln
(IV) und (IVa)

10



15

in welcher
A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend in Anwesenheit von Ameisensäure cyclisiert, in einem weiteren Schritt nach üblichen Methoden chloriert und abschließend eine katalytische Hydrierung durchführt,
und/oder
25 [B] oder im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit Malondialdehydderivaten, deren Salze und/ oder Tautomeren in Anwesenheit von Säuren cyclisiert,
und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.
30 5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.
6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

40

45

50

55

60

65